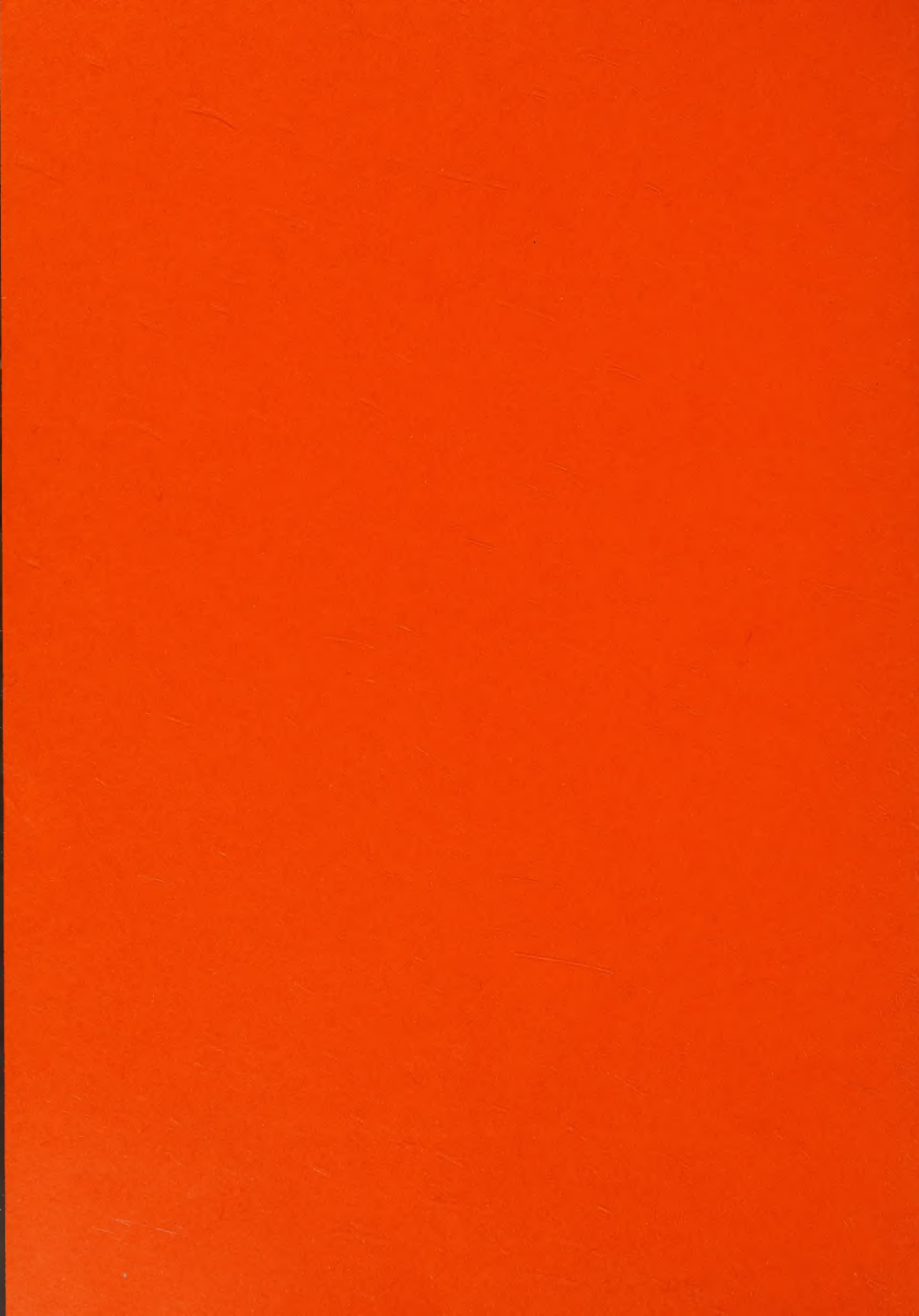


**Herzschlagfrequenz, Atemfrequenz und
Körpertemperatur im natürlichen Nachtschlaf
und unter dem Einfluß von Mepiprazol**

Alois Zwickl

1976





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0063

Aus der Abteilung für psychiatrische Neurophysiologie und EEG-Diagnostik
(Leitung: Prof. Dr. J. Kugler)
der Psychiatrischen Klinik der Universität München
(Prof. Dr. H. Hippus)

Herzschlagfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur
im natürlichen Nachtschlaf und unter dem Einfluß von Mepiprazol



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alois Zwickl
aus Rosenheim

München 1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. J. Kugler

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. H. Hippus

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

4. 5. 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Problem	1
II. Methode	2
1. Technik	3
2. Auswertung	7
III. Material	11
IV. Beobachtungen	
1. Herzschlagfrequenz	12
2. Atemfrequenz	18
3. Rektaltemperatur	26
V. Diskussion	35
VI. Zusammenfassung	39
VII. Literatur	41

I. PROBLEM

Aus bisher vorliegenden Berichten über das Verhalten der vegetativen Funktionen u. der Körpertemperatur im Schlaf, geht hervor, daß Herzschlagfrequenz wie Körpertemperatur im Laufe der Nacht ein Minimum erreichen, u. gegen Morgen wieder ansteigen (1,4,5,11,12,23).

Über den Verlauf der Atemfrequenz im Nachtschlaf liegen uneinheitliche Berichte vor (8, 11, 17, 19, 23).

In der vorliegenden Studie wird untersucht, ob eine quantitative Beziehung zwischen den einzelnen Vigilanzstadien u. den vegetativen Funktionen Atemfrequenz u. Herzschlagfrequenz u. der Körpertemperatur besteht.

Außerdem wird geprüft, ob die Substanz Mepiprazol diese Funktionen während des Nachtschlafes in irgendeiner Weise beeinträchtigt.

Mepiprazol soll nach bisherigen Untersuchungen (20) eine hypnotische bzw. sedierende Wirkung haben. Die Resorptions-Halbwertszeit nach Gabe per os liegt zwischen 1 u. 2. Stunden (15). Nennenswerte Wirkungen auf den Kreislauf wurden noch nicht festgestellt (9).

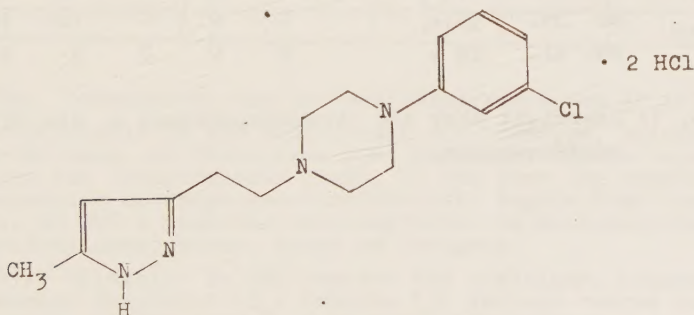


Abb. 1: Strukturformel von Mepiprazol (FMD 16-923)
(Bichlorhydrat von 1-(3-chlorphenyl)-4-(2[5-methyl-3-pyrazolylläthyl)piperazin)

II. METHODE

Mit acht freiwilligen, männlichen Versuchspersonen (VP) wurde ein Doppelblindversuch durchgeführt. An je fünf aufeinander folgenden Nächten erhielt jede VP in den ersten drei Nächten jeweils ca. eine Stunde vor Beginn der Registrierungen je ein Dragee Placebo, am 4. u. 5. Abend je ein Dragee mit 5 bzw. 10 mg Mepiprazol. Die Untersuchungen fanden in der Zeit zwischen dem 7.12.1971 u. dem 4. 6. 1972 statt. Die Auswertung erfolgte blind. Tab. 1 gibt eine Übersicht über die Versuchspersonen u. die Wirkstoffanwendung.

VP-Nr.	Sign.	Alter	Wirkstoffmenge				
			in der	1.	2.	3.	4. 5. Nacht
1	Ku. Wo.	21 a		0	0	0	10 10 in mg
2	Le. Ma.	24 a		0	0	0	5 5
3	Sch. Ru.	22 a		0	0	0	5 5
4	La. Mi.	25 a		0	0	0	10 10
5	Se. Ja.	21 a		0	0	0	5 5
6	Oc. Re.	26 a		0	0	0	10 10
7	Kö. He.	35 a		0	0	0	10 10
8	Zw. Al.	29 a		0	0	0	5 5

Tab. 1: Übersicht über die Versuchspersonen u. die Wirkstoffanwendung

1. Technik

Mit einem 16-Kanal-EEG-Schreiber der Fa. Schwarzer, München, wurde auf 10 Kanälen das EEG registriert, auf je einem weiteren das Elektro-Okulogramm, das Elektromyogramm vom M. masseter links, das Elektromyogramm vom M. mentalis, das Mechanogramm, das Elektrokardiogramm und die Atemfrequenz.

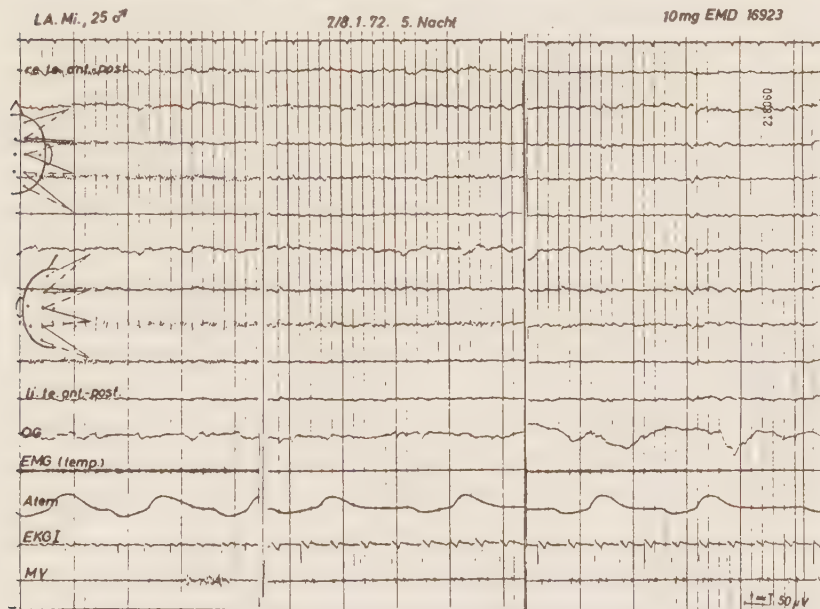


Abb. 2a: Ausschnitte aus der Registrierkurve von VP 4/V

Linker Bildteil: Im EEG Wachzustand mit normalem, spindeligen Alpha-Rhythmus, im Okulogramm (OG) niedrige, rasche Augenbewegungen des Wachzustandes (RAB). Im EEG über dem rechten M. temporalis niedrige Spontansaktivität. Regelmäßige Atmung (Atem). Im EKG I normaler Sinusrhythmus. Im Mechanogramm (MV; Mikrovibrationen) kurze, spontane Bewegung.

Mittlerer Bildteil: Im EEG Gemisch aus niedriger, langsamer und rascher Aktivität (B_0 = Stadium I); geringe rasche Augenbewegungen, flache Atmung, Puls etwas verlängert.

Rechter Bildteil: Im EEG niedrige, langsame und rasche Aktivität mit einzelnen Vertexwellen (B_1 = Stadium I); langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen, wechselnde, diskontinuierliche EMG-Aktivität in längeren Episoden, flache Atmung.

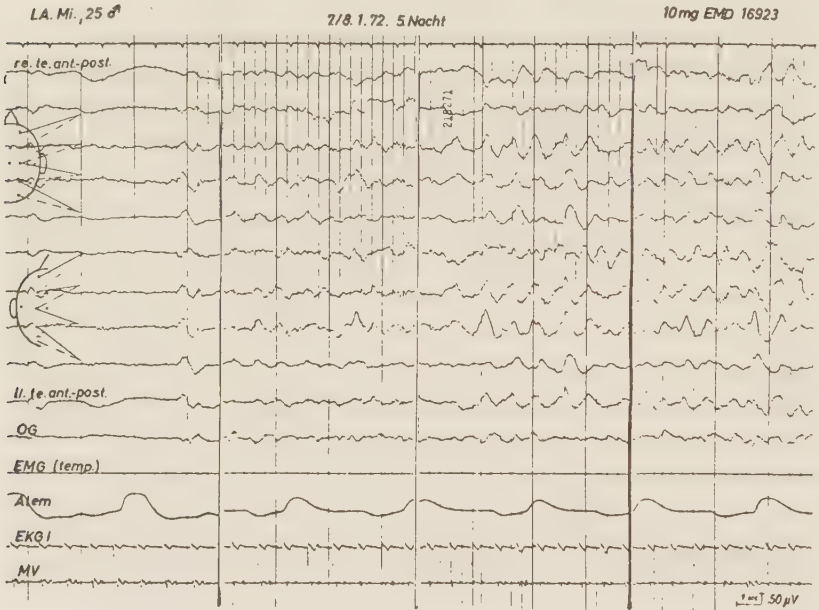


Abb. 2b: Ausschnitte aus der Registrierkurve von VP 4/V

Linker Bildteil: Im EEG niedrige, langsame und rasche Aktivität mit einzelnen K-Komplexen und angedeuteten Sigma-Spindeln (B_2/C_0 = beginnendes Stadium II); keine Augenbewegungen, keine elektromyographische Aktivität, langsame Atmung, unveränderter Sinusrhythmus im EKG.

Mittlerer und rechter Bildteil: Im EEG höhere, langsame Aktivität mit niedriger, überlagernder, spindeliger, rascher Sigma-Aktivität (D_0 = Stadium III); keine Augenbewegungen, keine elektromyographische Aktivität, langsame Atmung, unveränderter Sinusrhythmus im EKG.

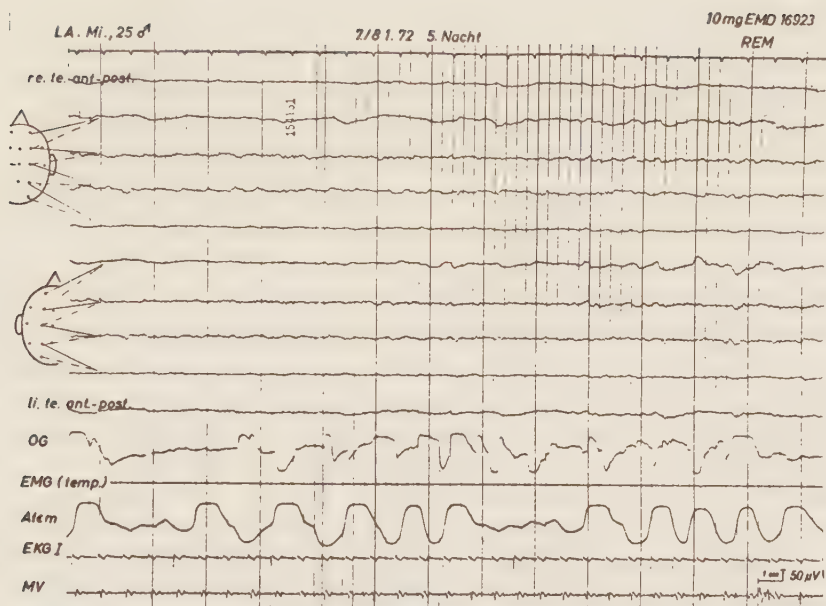


Abb. 2c: Ausschnitte aus der Registrierkurve von VP 4/V

REM-Periode mit Gemisch aus niedriger, langsamer und rascher Tätigkeit im EEG und unregelmässigen Folgen von raschen Augenbewegungen. Keine elektromyographische Aktivität, unregelmässige, rasche und tiefe Atmung, relativ rasche Pulsfrequenz.

Die Ableitung der EEG-Kurven erfolgte entsprechend dem Positionsschema der Abb. 1.

Das EOG wurde mit zwei an die äußeren Lidwinkel geklebten Elektroden abgeleitet.

Die Elektromyogramme wurden mit zwei über den entsprechenden Muskeln angebrachten Elektroden abgeleitet.

Die Aufzeichnung der Herzschlagfrequenz (HF) erfolgte mit zwei auf die linke Thoraxvorderwand geklebten Elektroden. Alle Hautelektroden wurden mit Kollodium fixiert.

Zur Aufzeichnung der Mikrovibrationen wurden ein Philips-Erschütterungsmesser neben den rechten Unterschenkel des Schlafers auf die Matratze gelegt.

Zur Aufzeichnung der Atemfrequenz (AF) wurde eine besonders angefertigte Apparatur verwendet, deren Kernstück ein temperaturempfindlicher Halbleiter war, der vor einer Nasenöffnung der VP so angebracht war, daß er vom Atemluftstrom erwärmt bzw. abgekühlt wurde.

Die Rektaltemperatur (RT) wurde mit einem Digitaltemperaturmeßgerät der Fa. Ivac auf $0,1^{\circ}\text{C}$ genau gemessen, u. vom Versuchsleiter nach jeder Temperaturänderung handschriftlich in die Registrierkurve eingetragen.

Die Versuchspersonen schliefen in einem abgedunkelten Raum, der faradisch abgeschirmt, vom Registriergerät durch ein Drahtgitter u. einen schweren Vorhang getrennt war, u. eine ausreichende Belüftung hatte.

Die Klebeelektroden an langen flexiblen Kabeln, waren kaum spürbar und ermöglichten den Schläfern einen gewohnten Bewegungsspielraum während des Schlafes.

Es wurde weder über mangelnde Bewegungsfreiheit oder Lärmbelastung geklagt. Nur VP 3 verlangte wegen zu großer Hitze in der ersten Nacht eine bessere Raumdurchlüftung.

2. Auswertung

Die Schlafstadien wurden aus den EEG-Kurven visuell in allen aufeinanderfolgenden 40 sec.-Epochen (= 60 cm Kurvenlänge), nach einer durch KUGLER (14) modifizierten Schlafstadieneinteilung von LOOMIS ermittelt und in den Verlaufsdarstellungen angegeben (Tab. 2).

Rechtschäffen	Dement u. Kleitman	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG-Muster	
							Führendes Kennzeichen	Reaktion
W =					Wachheit	A ₀	α okz., Normvariante	Vis. Block-Reaktion (VBR)
1	I	A	1	very slight sleep	Verringerte Vigilanz	A ₁ A ₂	α-Diffusion α niedrig, spärlich langsam, √ niedrig	VBR verringert VBR paradox
					Schläfrigkeit	B ₀ B ₁ B ₂	√ niedrig α vereinzelt √ niedrig - mittelhoch √ mittelhoch, √ spärlich	VBR fehlt niedrige Vertex-W. hohe Vertex-W.
2	II	C	3	moderately deep sleep	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	√ hoch, 30% d. Zeit, √ √ hoch, 50% d. Zeit, √ √ hoch, langs., kontin.	K-Komplexe
3	III	D	4	moderately deep sleep	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe δ-Aktivation
4	IV	E	5	very deep sleep	Tiefer Schlaf	E ₀ E ₁ E ₂	δ kontinuierlich δ sehr hoch δ sehr hoch u. langsam	keine
						F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine
REM u. REM	V		0	early morning sleep	Rasche Augenbewegungen	B/ REM	niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ mit Augenbeweg.	z. T. keine (B) z. T. Vertex-Wellen

Tab. 2: Einteilung der Schlafstadien

Die übrigen Meßwerte für Augenbewegungen, Myogramm u. Mechanogramm, wurden pro 40 sec.-Epoche in Indexwerten von 1 bis 10 angegeben, wobei zB. 10 den Bestand von Aktivität während der ganzen Epoche, 1 in 10 %, 0 keine Aktivität in der entsprechenden 40 sec.-Epoche bedeutet. Herzschlagfrequenz pro min. und Atemfrequenz pro min. wurden durch Auszählen ermittelt.

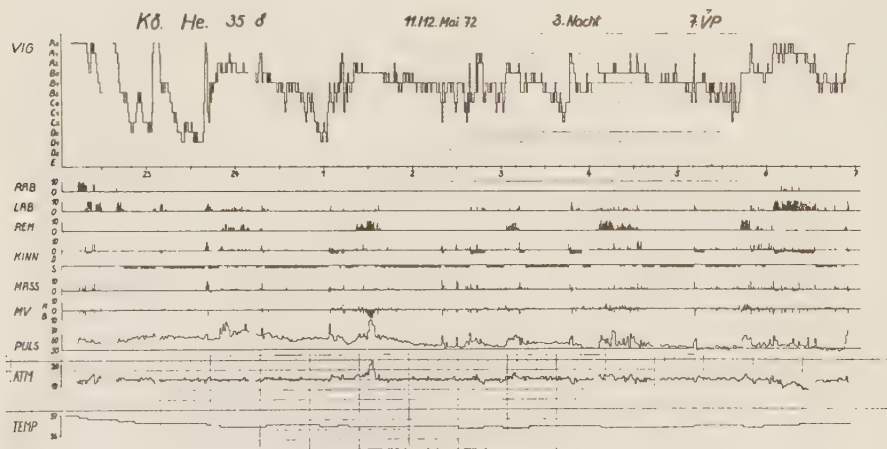


Abb. 3a: Nachtschlaf-Verlaufsdarstellung von VP 7/III
VIG = Vigilo-Somnogramm, RAB = rasche Augenbewegungen des Wachzustandes (komb. mit EEG-Stadium A₀; bisweilen nur wenige Sek. dauernd, daher im Mittelwert einer 40-Sek.-Epoche des Vigilosomnogrammes nicht aufscheinend), IAB = langsame Augenbewegungen des Wachzustandes, REM = rasche Augenbewegungen kombiniert mit EEG-Stadium A₁, A₂ oder B, KINN = EMG vom M. mentalis, MASS. = EMG vom M. masseter, MV = Mechanogramm, PULS = Herzschlagfrequenz pro Min., ATM. = Atemfrequenz pro Min., TEMP. = Rektaltemperatur in °C.

Die ermittelten Werte wurden als Funktion der Zeit in einer, die ganze Nacht umfassenden Darstellung eingezeichnet, wobei 1 mm jeweils 40 Sek. entsprach (Abb. 3a-d).

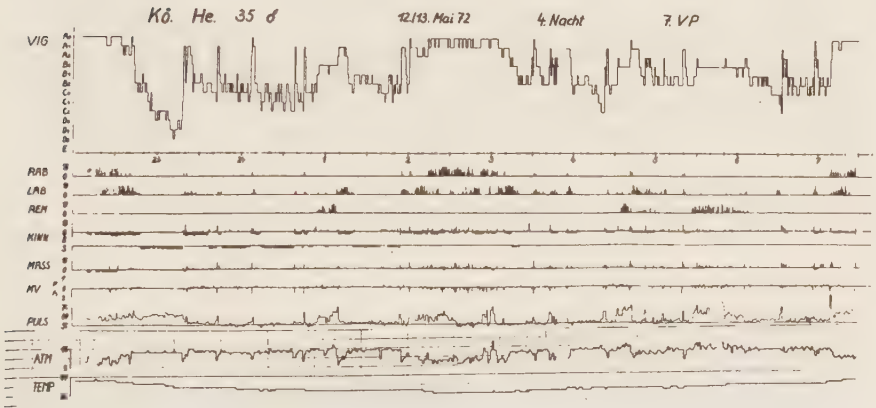


Abb. 3b: Nachtschlaf-Verlaufsaufzeichnung von VP 7/IV

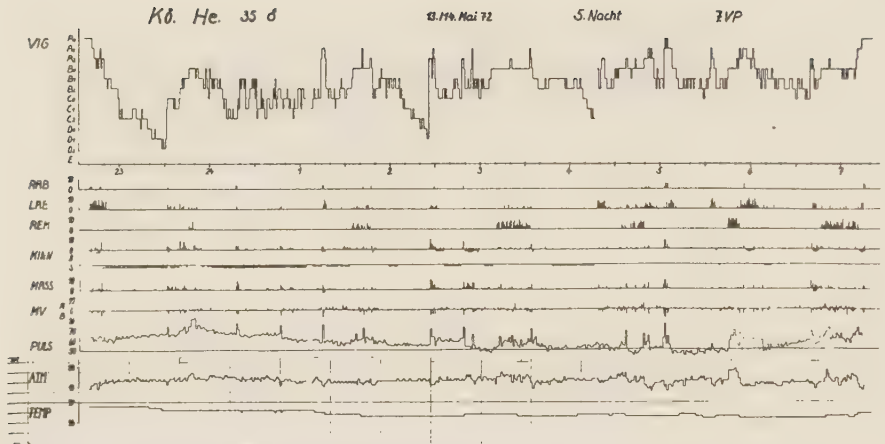


Abb. 3c: Nachtschlaf-Verlaufsdarstellung von VP 7/V

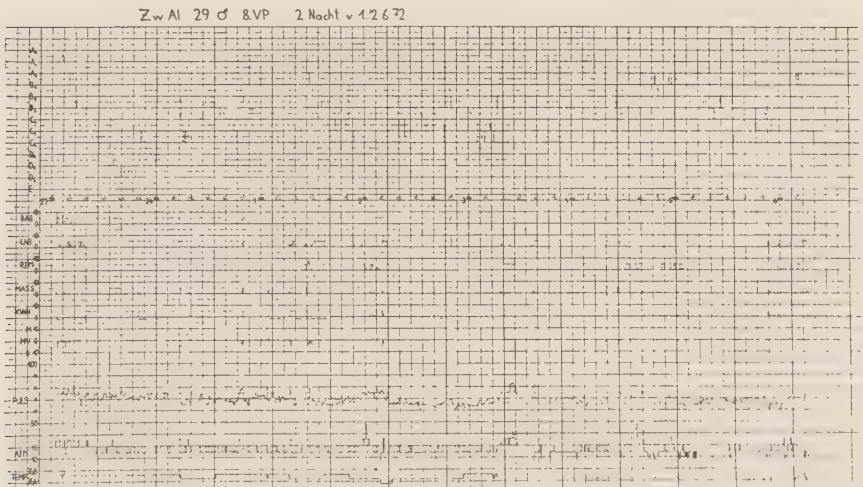


Abb. 3d: Nachtschlaf-Verlaufsdarstellung von VP 8/II

Aus diesen graph. Verlaufsdarstellungen u. aus den Datenblättern dazu wurden dann folgende Größen ermittelt:

1. Temperatur- Mittelwerte in den einzelnen Schlafstad.
2. Atemfrequenz- -"-
3. Herzschlagfrequenz- -"-
4. Zeitspanne vom Einschlafen bis zum Auftreten der jeweiligen Minimalwerte
5. Schwankungsbreite zwischen Anfangs- u. Minimalwerten bzw. Maximalwerten
6. Beziehungen zwischen Temperatur, Atemfrequenz u. Herzschlagfrequenz untereinander.

III. MATERIAL

Ausgewertet wurden insgesamt 40 polygraphische Verlaufsdarstellungen des Nachtschlafes von acht gesunden, männl. Studenten im Alter von 21 bis 35 Jahren (Tab. 1). Die Registrierdauer lag zwischen 377 Min. u. 506 Min..

IV. BEOBACHTUNGEN

1. Herzschlagfrequenz

Bei allen acht VP sank die Herzschlagfrequenz (HF), zum Teil erst nach einem anfänglichen Anstieg, nach dem Einschlafen mehr oder weniger stark ab, u. erreichte erstmals ihren tiefsten Wert zwischen der 105. min. u. der 505. Min. nach Registrierbeginn.

Die durchschnittl. Zeitspanne zwischen Registrierbeginn bis zum Erreichen der tiefsten HF betrug

in der	I. Nacht	228 Min.
"	II. "	295 "
"	III. "	315 "
"	IV. "	284 "
"	V. "	310 "
"	II + III. "	304 "
"	IV + V. "	297 "

Das Ausmaß der Bradykardie betrug minimal 6 Schläge pro Min. (VP 3/II) und maximal 29 pro Min. (VP 6/II).

Da die Ausgangswerte lediglich Mittelwerte aus 40-sec.-Epochen sind, dürfte die Schwankungsbreite der HF bei kürzeren Epochen noch größer sein.

Beim Vergleich der HF von II. und III. Nacht mit den Wirkstoffnächten IV und V ergeben sich für die Wirkstoffnächte größere Schwankungen nach unten. In den Nächten nach Einnahme von 10 mg Mepiprazol liegt die minimale HF um 29,8 % unter der HF vor Schlafbeginn, in den Nächten nach Einnahme von 5 mg fällt die HF nur um 23,7 % ab.

In den Placebonächten sinkt die HF um 26,4 % bzw. um 18,9 % ab. (Tab. 3)

Bei vier VP, die in der IV. und V. Nacht 5 mg Wirkstoff erhielten, ergaben sich folgende Werte:

Nacht:	I.	II.	III.	IV.	V.	II.+III.	IV.+V.
Mittelwert der HF zu Schlafbeginn	65,1 $\pm$ 6,9	63,8 $\pm$ 5,7	64,8 $\pm$ 10,0	69,0 $\pm$ 7,5	66,3 $\pm$ 6,0	64,3 $\pm$ 8,1	67,7 $\pm$ 6,8
Mittelwert der minimalen HF	52,8 $\pm$ 6,9	52,0 $\pm$ 5,9	52,3 $\pm$ 7,9	52,5 $\pm$ 6,7	51,0 $\pm$ 9,3	52,1 $\pm$ 7,0	51,7 $\pm$ 8,1
Differenz:	12,3 $\pm$ 13,8	11,8 $\pm$ 11,6	12,5 $\pm$ 17,9	16,5 $\pm$ 14,2	15,3 $\pm$ 15,3	12,2 $\pm$ 15,1	16,0 $\pm$ 14,9
(in % v. Anf.wert)	(18,9)	(18,5)	(19,3)	(23,9)	(23,1)	(18,9)	(23,7)

Bei den anderen vier VP, die in der IV. u. V. Nacht 10 mg Wirkstoff erhielten, wurden folgende Werte ermittelt:

Mittelwert der HF zu Schlafbeginn	69,0 $\pm$ 4,6	69,8 $\pm$ 6,5	66,5 $\pm$ 5,5	67,5 $\pm$ 8,4	70,5 $\pm$ 6,8	68,4 $\pm$ 6,0	69,2 $\pm$ 7,7
Mittelwert der minimalen HF	51,7 $\pm$ 3,9	51,5 $\pm$ 4,2	48,7 $\pm$ 3,9	47,0 $\pm$ 2,9	50,0 $\pm$ 4,0	50,3 $\pm$ 4,0	48,6 $\pm$ 3,5
Differenz:	17,3 $\pm$ 8,5	18,3 $\pm$ 10,7	17,8 $\pm$ 9,4	20,5 $\pm$ 11,3	20,5 $\pm$ 10,8	18,1 $\pm$ 10,0	20,6 $\pm$ 11,2
(in % v. Anf.wert)	(25,1)	(26,2)	(26,7)	(30,4)	(29,1)	(26,4)	(29,8)

Tab. 3: Vergleich der arithmet. Mittelwerte mit Standardabweichungen von Ausgangs-HF entsprechnenden Minimal-HF-Werten der jeweiligen Nacht.

Aus Tab.4 wird die Verteilung der höchsten u. niedrigsten HF-Mittelwerte, die in den einzelnen EEG-Stadien erreicht wurden, ersichtlich.

Aus Tab.5 u. Abb. 4 u. 5 geht hervor, daß das Auftreten des höchsten oder niedrigsten Herzfrequenz-Mittelwertes nicht an gewisse EEG-Stadien gebunden ist, daß jedoch bestimmte EEG-Stadien bevorzugt werden.

So tritt der höchste Mittelwert ganz überwiegend im Vigilanz stadium A_0 auf, am zweithäufigsten in $A_{1,2}$, nie jedoch in C.

Der niedrigste Mittelwert tritt am häufigsten im Schlafstadium C auf, am zweithäufigsten in B.

Ein Unterschied in der Verteilung zwischen Wirkstoffnächten u. Placebonächten ist nicht nachzuweisen.

Bei besonderer Berücksichtigung der REM-Phasen (REM = rapid eye movements), wurde der höchste HF-Mittelwert in 40 Nächten fünfmal im REM-Stadium erreicht, der niedrigste nur einmal in REM.

Auffallend ist, daß in der Hälfte der Fälle in der IV. Nacht vor dem Einschlafen, im Wachstadium A_0 eine gegenüber den anderen Vigilanzstadien erhöhte HF gemessen wurde (VP 3; 4, 5, 8), während in der V. Nacht die Differenz der HF in den einzelnen Schlafstadien gegenüber den vorhergehenden Nächten verringert war (VP 2, 3, 8).

HF - M a x i m a						HF - M i n i m a						
Nacht	I.	II.	III.	IV.	V.	I.-V.	I.	II.	III.	IV.	V.	I.-V.
VP												
1	A _{1,2}	A _{1,2}	A ₀	A ₁	A ₀	A ₀	DE	R(C)	DE	B	DE	R(B)
2	A _{1,2}	A ₀	A _{1,2}	A ₀	A ₀	A ₁	C	C	C	C	C	C
3	R(A ₀)	A ₀	B	A ₀	R(A ₁)	A ₀	C	DE	DE	C	C	C
4	A ₀	A _{1,2}	A _{1,2}	A ₀	DE	A ₀	B	B	DE	B	B	C
5	R(A ₀)	R(B)	R(A ₀)	A ₀	A ₀	R(A ₀)	DE	DE	DE	B	C	D
6	A ₀	A ₀	D	A ₀	D	A ₀	C	C	A ₁	A ₁	A ₁	A ₁
7	A ₀	A ₀	R(D)	DE	A ₀	DE	B	B	B	C	B	B
8	A ₀	A ₀	A ₀	A ₀	A ₀	A ₀	C	C	C	C	B	C

Tab. 4: Zusammentreffen maximaler und minimaler Herzschlagfrequenzwerte mit einzelnen EEG-Stadien.

R() = die höchste bzw. niedrigste HF tritt in REM auf, bei Nichtberücksichtigung von REM jedoch in dem in Klammern angegebenen EEG-Stadium.

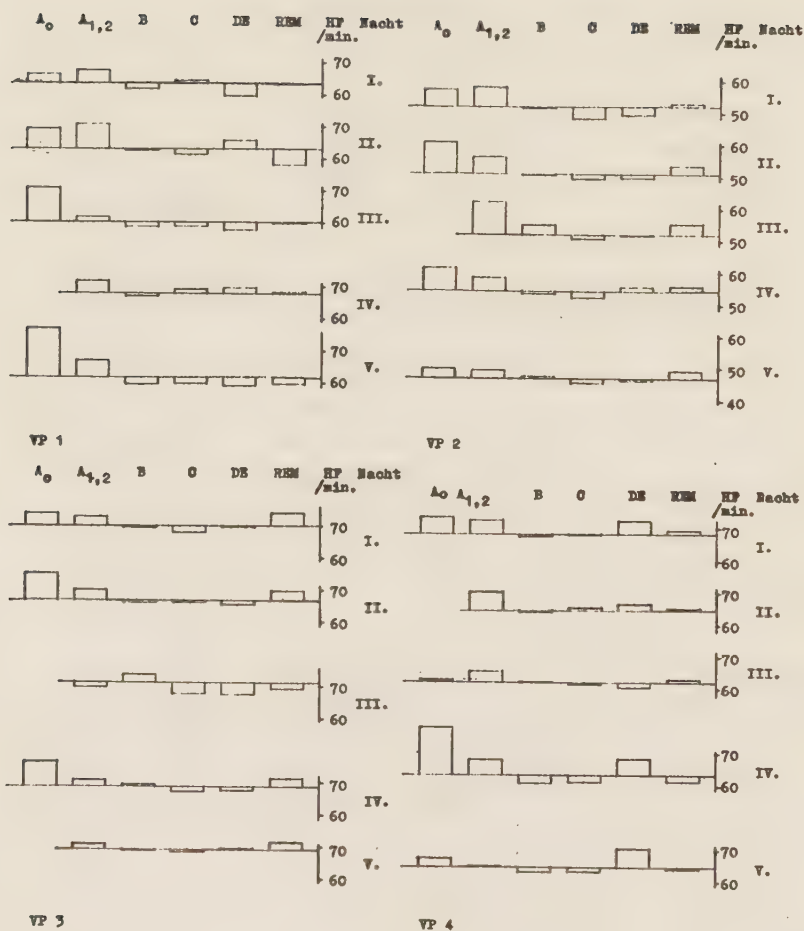


Abb. 4: Mittlere Herzschlagfrequenz in den einzelnen EEG-Stadien bei VP 1 - 4

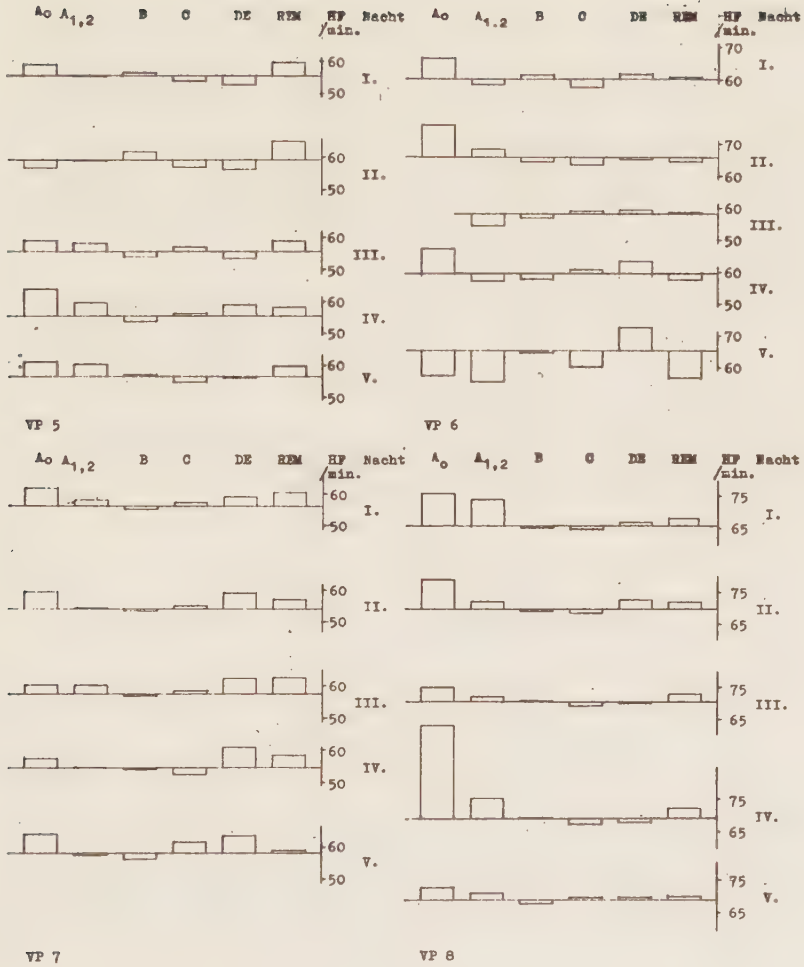


Abb. 5: Mittlere Herzschlagfrequenz in den einzelnen EEG-Stadien bei VP 5 - 8

2. Atemfrequenz

Wegen techn. Unzulänglichkeiten (Ausfall des Thermistors) konnten nur von VP 2 - 8 Atemfrequenzwerte ermittelt werden, bei VP 4 nur in drei Nächten.

Ahnlich wie beim Verlauf der HF sank die Atemfrequenz (AF), manchmal erst nach einem anfänglichen Anstieg, nach dem Einschlafen zu einem Minimalwert ab, um gegen Morgen wieder leicht anzusteigen (Abb. 3).

Die AF-Minimalwerte traten erstmals nach einer Zeitspanne zwischen 30 Min. (VP 8/IV) u. 480 Min. (VP 7/III) nach Registrierbeginn auf, u. zwar in der Regel in Phasen langsamer Augenbewegungen (= LAB).

Die durchschnittl. Zeitspanne zwischen Registrierbeginn bis zum Erreichen der tiefsten AF betrug

in der	I. Nacht	208 Min.
"	II. "	257 "
"	III. "	323 "
"	IV. "	202 "
"	V. "	368 "
"	II. + III. "	297 "
"	IV. + V. "	291 "

Wie bei den Latenzzeiten bis zum erstmaligen Erreichen der niedrigsten HF, ergibt sich auch hier, nur sehr viel deutlicher, daß die niedrigste AF in der IV. Nacht früher, in der V. Nacht später erreicht wird, als in den Placebonächten II. u. III..

Beim Vergleich von minimaler zu maximaler Atemfrequenz in den einzelnen Nächten ergibt sich folgendes Bild:

Bei vier VP, die in der IV. und V. Nacht 5 mg Wirkstoff erhielten, ergaben sich folgende Werte:

Nacht:	I.	II.	III.	IV.	V.	II.+III.	IV.+V.
Mittelwert der max. AF	23,0 $\pm$ 3,3	23,2 $\pm$ 0,8	21,8 $\pm$ 2,5	22,8 $\pm$ 3,0	21,5 $\pm$ 1,1	22,5 $\pm$ 1,9	22,2 $\pm$ 2,2
Mittelwert der minimalen AF	8,3 $\pm$ 1,3	8,0 $\pm$ 1,6	7,8 $\pm$ 1,3	7,8 $\pm$ 1,8	7,8 $\pm$ 1,0	7,9 $\pm$ 1,5	7,8 $\pm$ 1,4
Differenz	14,7 $\pm$ 4,6	15,2 $\pm$ 2,4	14,0 $\pm$ 3,8	15,0 $\pm$ 4,8	13,7 $\pm$ 2,1	14,6 $\pm$ 3,4	14,4 $\pm$ 3,6
(in % v. Ausg.wert)	(64,0)	(65,6)	(64,3)	(65,8)	(63,8)	(65,0)	(65,0)

Bei den anderen drei VP, die in der IV. und V. Nacht 10 mg Wirkstoff erhielten wurden folgende Werte ermittelt:

Mittelwert der max. AF	20,0 $\pm$ 2,0	22,0 $\pm$ 2,2	20,7 $\pm$ 6,6	19,5 $\pm$ 1,5	23,0 $\pm$ 2,9	21,3 $\pm$ 5,3	21,6 $\pm$ 2,3
Mittelwert der minimalen AF	4,5 $\pm$ 1,5	7,7 $\pm$ 1,2	6,0 $\pm$ 2,2	6,0 $\pm$ 0,0	9,3 $\pm$ 0,9	6,8 $\pm$ 1,8	8,0 $\pm$ 0,7
Differenz	15,5 $\pm$ 3,5	14,3 $\pm$ 4,8	14,7 $\pm$ 8,8	13,5 $\pm$ 1,5	13,7 $\pm$ 3,8	14,5 $\pm$ 7,1	13,6 $\pm$ 3,0
(in % v. Ausg.wert)	(77,5)	(65,0)	(71,1)	(69,2)	(59,6)	(68,1)	(63,0)

Tab. 5: Vergleich der arithmet. Mittelwerte mit Standardabweichungen von Maximal-AF mit den entsprechenden Minimal-AF-Werten der jeweiligen Nacht.

In der V. Nacht nach 10 mg wie nach 5 mg Mepiprazol fällt demnach die AF weniger ab als in den übrigen Nächten. Die extremste AF-Schwankungsbreite wurde bei VP 6/III mit im Maximum 22, im Minimum nur 3 Atemzügen pro Min. beobachtet. Die höchste AF wurde bei VP 4/III mit 28 Atemzügen pro Min. im Stadium R_0 gemessen. Die niedrigsten AF-Werte (3/Min.) traten bei VP 6/I und 6/III viermal bzw. einmal im EEG-Stadium C auf (C_1 u. C_2). Die Verteilung der höchsten und niedrigsten AF-Mittelwerte in den Schlafstadien geht aus Tab. 6 und den Abb. 6 und 7 hervor. In 31 Nächten fiel der höchste AF-Mittelwert

14 mal auf A_0		
7	"	$A_{1,2}$
4	"	B
1	"	C
5	"	D+E
12	"	REM.

In 32 Nächten fiel der niedrigste AF-Mittelwert

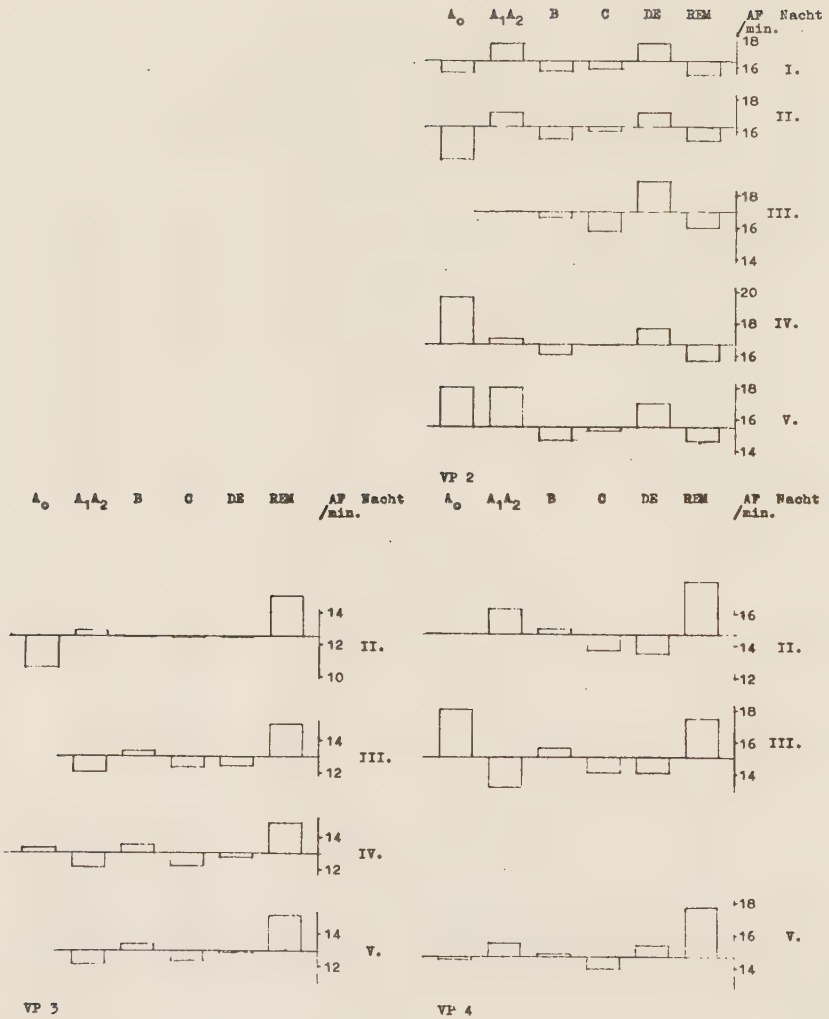
6 mal auf A_0		
12	"	$A_{1,2}$
2	"	B
10	"	C
1	"	D+E
3	"	REM.

Höchster u. niedrigster AF-Mittelwert haben demnach zu den einzelnen Schlafstadien keine feste Beziehung. Wie schon bei der entsprechenden Aufstellung für die HF kann man jedoch auch in obiger Aufstellung eine gewisse Bevorzugung bestimmter EEG-Stadien feststellen.

AF - M a x i m a						AF - M i n i m a					
Nacht	I.	II.	III.	IV.	V.	I.-V.	I.	II.	III.	IV.	V. I.-V.
VF											
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	A _{1,2}	A _{1,2}	DE	A ₀	A ₀	A _{1,2}	R(A ₀)	A ₀	C	R(B)	R(B) R(B)
3	—	R(A _{1,2})	R(B)	R(B)	R(B)	R(B)	—	A ₀	A _{1,2}	A _{1,2}	A _{1,2} C
4	—	R(A _{1,2})	A ₀	—	R(A _{1,2})	R(B)	—	D	A _{1,2}	—	C C
5	A ₀	R(A ₀)	A ₀	A ₀	A ₀	A ₀	C	A _{1,2}	A _{1,2}	C	C C
6	A ₀	A _{1,2}	—	A ₀	DE	DE	C	C	A _{1,2}	B	A _{1,2} C
7	D	R(D)	R(D)	R(B)	R(C)	R(D)	A ₀	A _{1,2}	A _{1,2}	A ₀	A ₀ A ₀
8	A _{1,2}	A ₀	A ₀	R(A ₀)	A ₀	R(A ₀)	C	C	A _{1,2}	C	A _{1,2} C

Tab. 6: Zusammentreffen maximaler und minimaler Atemfrequenzwerte mit einzelnen EEG-Stadien.

R() = die höchste bzw. niedrigste HF tritt in REM auf, bei Nichtberücksichtigung von REM jedoch in dem in Klammern angegebenen EEG-Stadium.



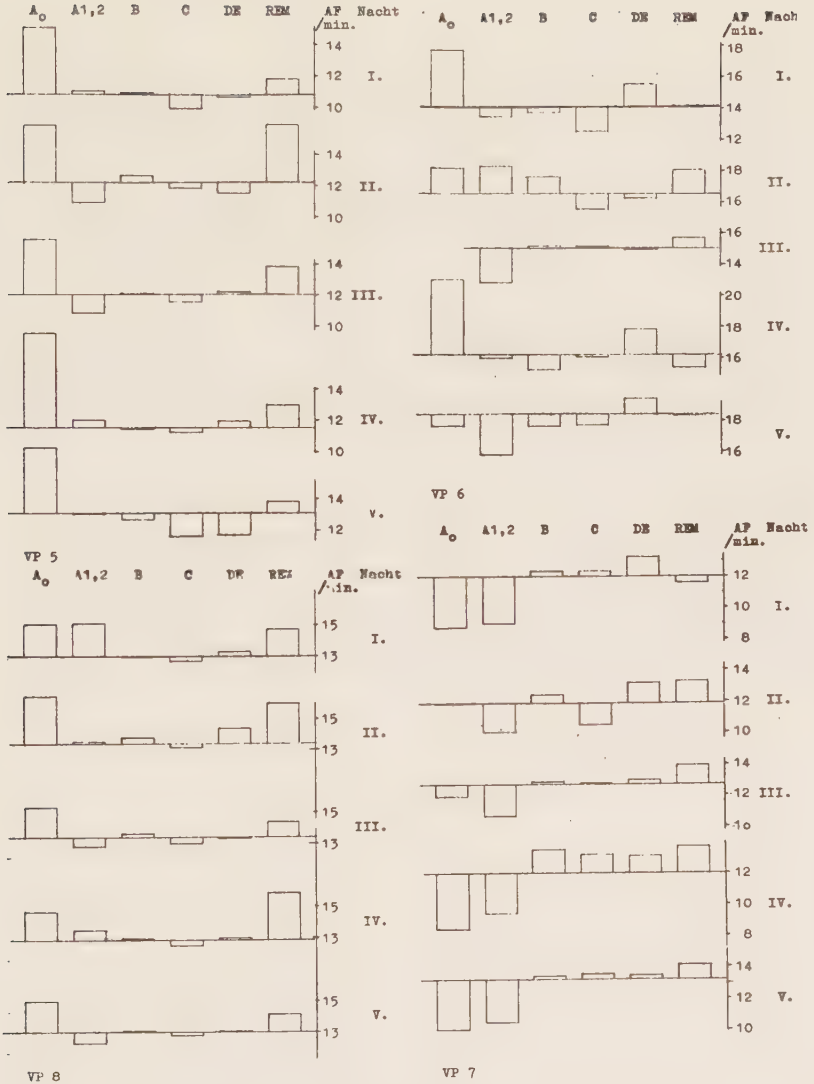


Abb. 7: Atemfrequenzmittelwerte in den einzelnen EEG-Stadien bei VP 5 - 8

In den synoptischen Darstellungen (Abb. 11 u. 12) in denen alle 5 Nächte einer VP zusammengefaßt sind, ist diese Bevorzugung bestimmter EEG-Stadien noch deutlicher. Es zeigt sich, daß die niedrigsten AF-Mittelwerte bei fünf VP im Stadium C auftreten, während die höchsten AF-Mittelwerte 3mal im Stadium D+E auftreten u. nur 2mal im Stadium A₀.

Eine Beziehung zwischen der Zeitspanne vom Einschlafen bis zum erstmaligen Erreichen des tiefsten AF-Wertes und dem EEG-Stadium mit dem niedrigsten AF-Mittelwert war nicht nachweisbar. (Ebenso nicht bei HF u. RT)

Beim Vergleich von AF-Abfall pro Zeiteinheit u. Temp.-Abfall pro Zeiteinheit (Abb.8) zeigt sich interessanterweise eine ziemlich deutlich ausgeprägte Proportionalität dieser Werte. Bei VP7 dagegen, besteht eher eine reziproke Beziehung zwischen diesen Größen.

3. Rektaltemperatur

Der Verlauf der Rektaltemperatur (RT) in den Beobachtungsnächten stellt sich etwas uneinheitlicher dar, als der Verlauf von HF u. AF.

In der Mehrzahl der Fälle sank die Temp. nach dem Einschlafen ab, erreichte im 2. bis 3. Drittel der Nacht einen Tiefstwert, u. stieg gegen Morgen wieder an. In anderen Nächten stieg die RT nach dem Einschlafen an, u. erreichte erst nach dem Einschlafen einen Maximalwert, um dann wieder abzufallen. Teilweise wurden Verläufe beobachtet, die an den zeitl. Verlauf einer gedämpften Schwingung erinnern(z.B. VP 2 / IV).

Die niedrigste RT trat erstmals zwischen der 25. (VP 4 / II) u. der 490 Min.(VP 1 / I) nach Registrierbeginn auf.

Die durchschnittl. Zeitspanne vom Registrierbeginn bis zum erstmaligen Erreichen der niedrigsten RT betrug

in der	I. Nacht	246 Min.
"	II. "	196 "
"	III. "	213 "
"	IV. "	226 "
"	V. "	272 "
"	II. + III. "	204 "
"	IV. + V. "	247 "

Abgesehen von der ersten Nacht verschoben sich diese Werte also gegenüber dem Mittelwert der II. + III. Nacht in der IV. u. V. Nacht deutlich gegen Morgen.

Bei vier VP, die in der IV. und V. Nacht 5 mg Wirkstoff erhielten, ergaben sich folgende Werte:

Nacht:	I.	II.	III.	IV.	V.	II.+III.	IV.+V.
Mittelwert der RT zu Schlafbeginn	36,70 $\pm$ 0,20	36,67 $\pm$ 0,10	36,53 $\pm$ 0,24	36,65 $\pm$ 0,12	36,67 $\pm$ 0,21	36,60 $\pm$ 0,18	36,66 $\pm$ 0,17
Mittelwert der max. RT	36,70 $\pm$ 0,20	36,67 $\pm$ 0,10	36,53 $\pm$ 0,24	36,70 $\pm$ 0,10	36,67 $\pm$ 0,21	36,60 $\pm$ 0,18	36,68 $\pm$ 0,16
Mittelwert der min. RT	36,37 $\pm$ 0,05	36,33 $\pm$ 0,12	36,17 $\pm$ 0,23	36,50 $\pm$ 0,17	36,27 $\pm$ 0,29	36,25 $\pm$ 0,18	36,38 $\pm$ 0,24
Diff. zwischen max. u. min. RT	0,33 $\pm$ 0,25	0,34 $\pm$ 0,22	0,36 $\pm$ 0,47	0,20 $\pm$ 0,27	0,40 $\pm$ 0,50	0,35 $\pm$ 0,36	0,30 $\pm$ 0,40

Bei den anderen vier VP, die in der IV. u. V. Nacht 10 mg Wirkstoff erhielten, wurden folgende Werte ermittelt:

Mittelwert der RT zu Schlafbeginn	36,53 $\pm$ 0,38	36,43 $\pm$ 0,24	36,70 $\pm$ 0,29	36,45 $\pm$ 0,35	36,67 $\pm$ 0,34	36,57 $\pm$ 0,27	36,56 $\pm$ 0,34
Mittelwert der max. RT	36,60 $\pm$ 0,36	36,53 $\pm$ 0,17	36,70 $\pm$ 0,29	36,57 $\pm$ 0,29	36,65 $\pm$ 0,21	36,62 $\pm$ 0,24	36,62 $\pm$ 0,25
Mittelwert der min. RT	36,07 $\pm$ 0,25	35,90 $\pm$ 0,22	36,20 $\pm$ 0,22	35,87 $\pm$ 0,33	36,27 $\pm$ 0,33	36,05 $\pm$ 0,22	36,07 $\pm$ 0,33
Diff. zwischen max. u. min. RT	0,53 $\pm$ 0,61	0,63 $\pm$ 0,39	0,50 $\pm$ 0,51	0,70 $\pm$ 0,62	0,38 $\pm$ 0,54	0,57 $\pm$ 0,46	0,55 $\pm$ 0,58

Tab. 7: Vergleich der Rektaltemp.-Mittelwerte mit Standardabweichung zu Schlafbeginn, mit den entspr. Mittelwerten von RT-Maxima u. RT-Minima in °C.

Aus Tab. 7 ergibt sich beim Vergleich der Mittelwerte von Maximal- und Minimaltemp., daß gegenüber den Placebonächten die Temp. in der ersten Wirkstoffnacht nach Einnahme von 5 mg Mepiprazol nicht so stark abfällt als in den Placebonächten. Dagegen fällt nach Einnahme von 10 mg in der ersten Wirkstoffnacht die Rektaltemp. stärker ab als in den übrigen Nächten. In der zweiten Wirkstoffnacht deutet sich jeweils der umgekehrte Effekt an.

Die größte RT-Schwankung wurde bei VP 6/V registriert. (von 35,8 auf 34,3 °C; diese VP schwitzte bei Versuchsbeginn sehr stark). Die niedrigste RT-Differenz wurde bei VP 8/V. registriert (von 36,7 auf 36,6).

In Tab. 8 und in den Abb. 9 und 10 ist die Verteilung der höchsten und niedrigsten RT-Mittelwerte auf die einzelnen EEG-Stadien dargestellt.

Wie bei HF und AF ist auch bei der RT eine enge Beziehung zwischen den höchsten und niedrigsten Temp.-Mittelwerten zu den einzelnen EEG-Stadien nicht erkennbar. Es läßt sich jedoch wieder eine Bevorzugung bestimmter EEG-Stadien feststellen.

		R T - M a x i m a					R T - M i n i m a				
Nacht	I.	II.	III.	IV.	V.	I.-V.	I.	II.	III.	IV.	V. I.-V.
VP											
1	A ₀	A ₀	A ₀	DE	A ₀	A ₀	DE	C	R(C)	A _{1,2}	R(B) B
2	A ₀	A ₀	A ₀ ?	A ₀	A ₀	A ₀	B	R(B)	R(B)	R(B)	R(B)
3	C	A _{1,2}	DE	DE	DE	DE	A ₀	R(A ₀)	C	A ₀	A _{1,2} A ₀
4	A ₀	C	A ₀	D	A ₀	A ₀	R(B)	A ₀	C	B	R(D) R(D)
5	A ₀	B	A ₁	A ₀	A ₀	A ₁	DE	DE	DE	B	DE D
6	—	A ₀	—	—	—	—	—	R(B)	—	—	—
7	C	DE	A ₀	DE	A ₀	C	A _{1,2}	R(B)	R(B)	R(B)	R(B)
8	A ₀	A ₀	A ₁	A ₀	C	A ₀	R(B)	B	D	C	DE B

Tab. 8: Zusammentreffen maximaler und minimaler Rektaltemperaturmittelwerte mit einzelnen BEG-Stadien.

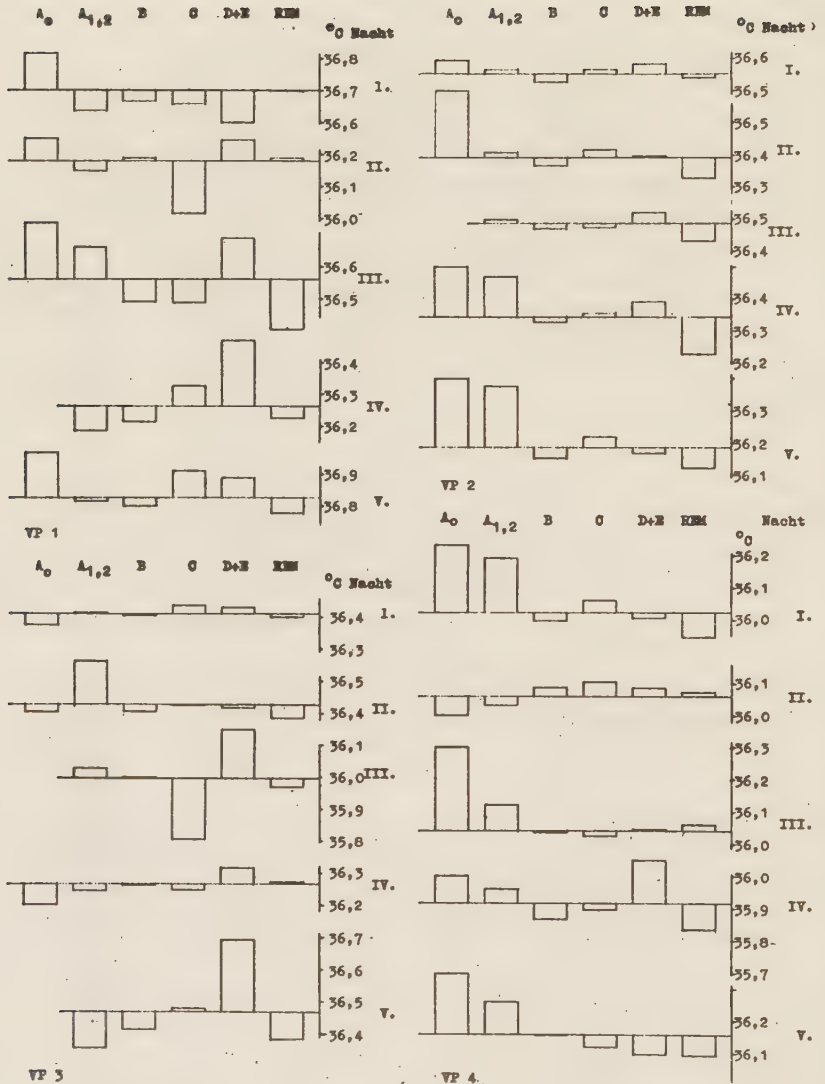
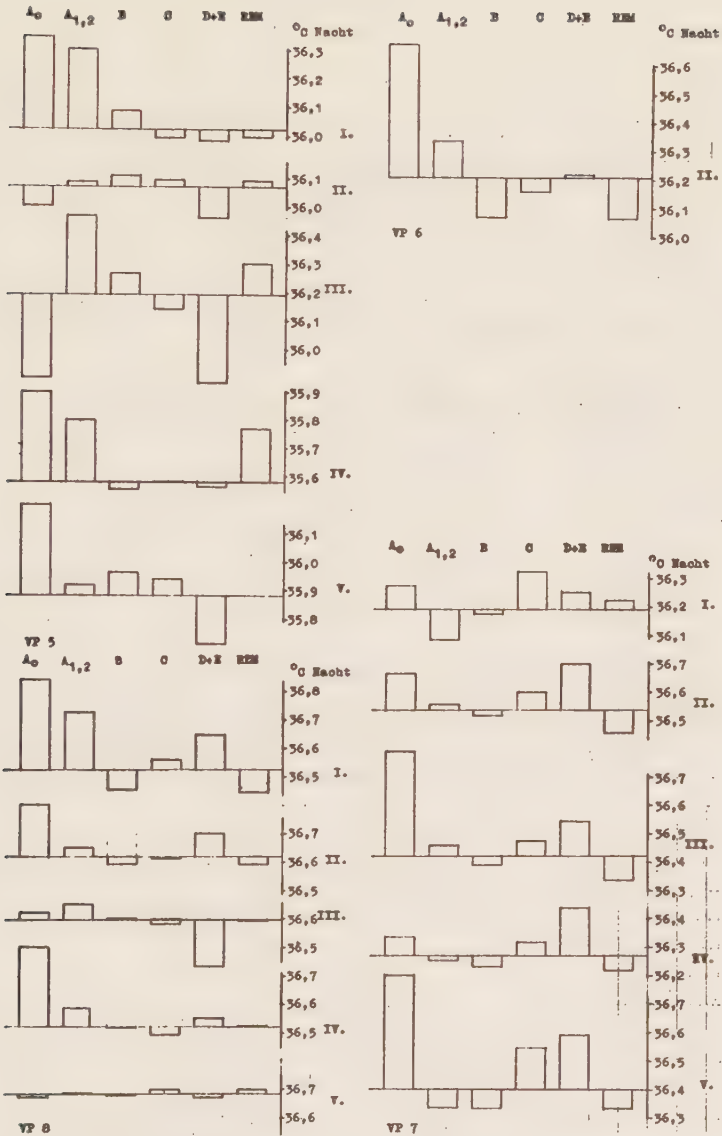


Abb. 9: Rektaltemperaturmittelwerte in den einzelnen EEG-Stadien bei VP 1 - 4



So fiel in 35 Nächten der höchste RT-Mittelwert

20	mal	auf	A ₀
3	"		A _{1,2}
1	"		B
4	"		C
7	"		D+E

nie jedoch auf REM.

Der niedrigste RT-Mittelwert fiel von 36 Nächten

4	mal	auf	A ₀
3	"		A _{1,2}
16	"		B
5	"		C
8	"		D+E
(15	"		REM).

In einer Darstellung, in der jeweils alle fünf Nächte einer VP zusammengefaßt sind (Abb. 11 und 12), ergibt sich, daß bei vier von sieben VP die höchsten RT-Mittelwerte auf A₀ fallen, die niedrigsten Werte bei vier VP auf B.

Auffallend ist die Verteilung der höchsten RT-Mittelwerte in der IV. und V. Nacht nach Einnahme von 10 mg Mepiprazol. In der IV. Nacht war die RT im Stadium D+E am höchsten, in der V. Nacht in A₀.

Der Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit des RT-Abfalles und der Geschwindigkeit des Atemfrequenzabfalles wurde schon weiter oben dargestellt (Abb. 8).

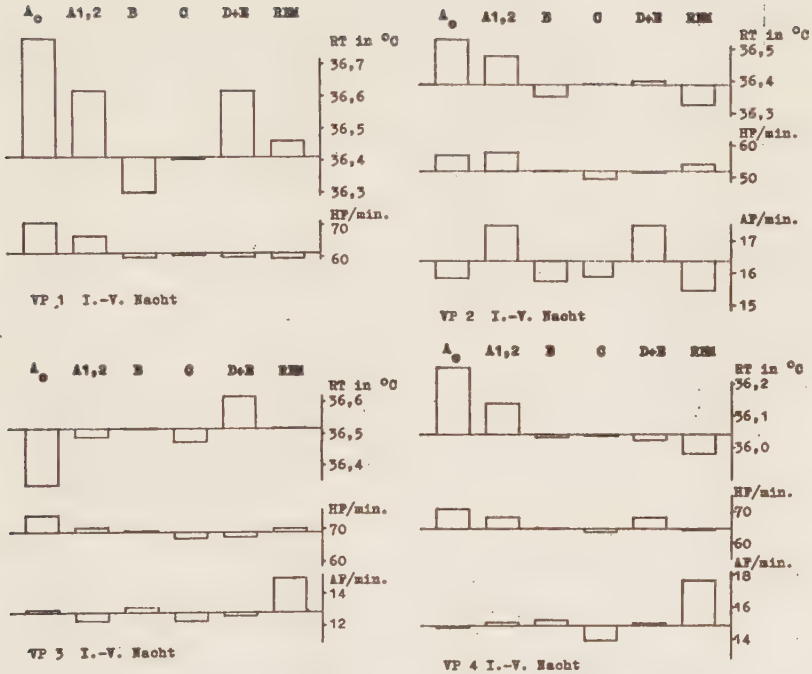


Abb. 11: Synoptische Darstellung der Mittelwerte aus fünf Nächten von RT, HF und AF bei VP 1 - 4

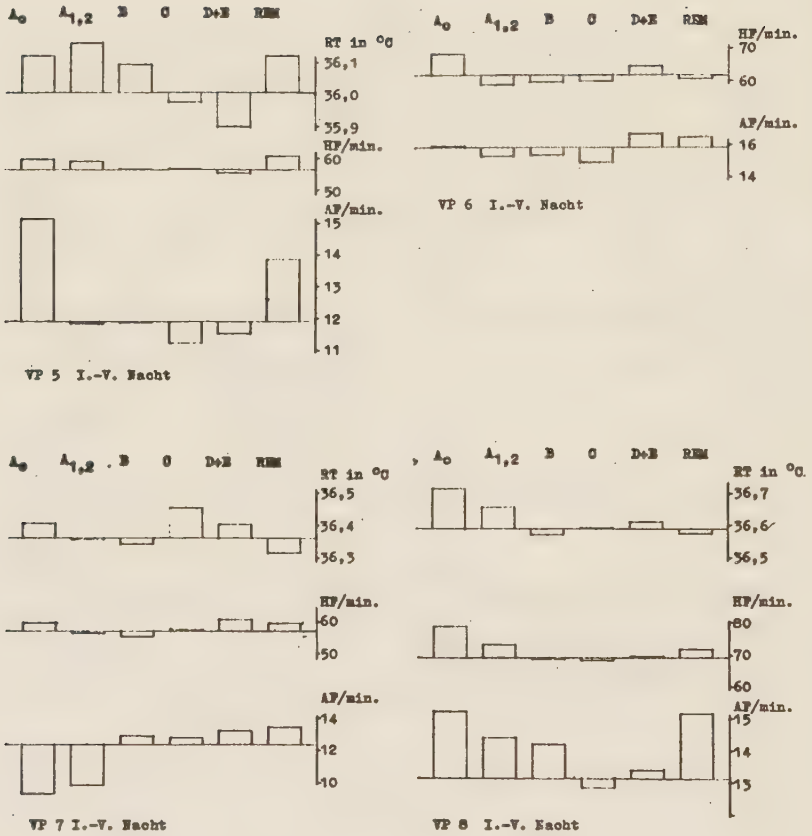


Abb. 12: Synoptische Darstellung der Mittelwerte aus fünf Nächten von RT, HF und AF bei VP 5 - 8

V. DISKUSSION

Die vorliegende Untersuchung konnte beim Vergleich von je zwei Nächten mit Wirkstoff und zwei Nächten mit Placebo keine statistisch gesicherten Einzelergebnisse erbringen. Die in den Wirkstoffnächten beobachteten Abweichungen von Atemfrequenz, Herzschlagfrequenz und Rektaltemp. erreichen nicht das Niveau der statist. Signifikanz.

Die Beobachtungen von Snyder (23) über eine erniedrigte Herzfrequenz im Stadium II (siehe Tab. 2) gegenüber Stadium III - IV bestätigten sich insofern, als in den Darstellungen, in welchen die fünf Nächte jeder VP zusammengefaßt sind (Abb. 11 und 12), sichtbar wird, daß die durchschnittlich niedrigste HF am häufigsten (in 50 %) im EEG-Stadium C auftritt. Eine gewisse Abweichung von den Ergebnissen Snyders ist zu erwarten, da das Schlafstadium II nicht identisch ist mit den bei unseren Auswertungen zusammengefaßten Schlafstadien C_0 - C_2 (Tab. 2).

Im übrigen deuten die bei VP 1, 4, 5, 7, gefundenen Werte auf individuelle Besonderheiten hin (Tab. 4).

Die zu Beginn der IV. Nacht in der Hälfte der Fälle zu beobachtende HF-Erhöhung in A_0 könnte evtl. Ausdruck einer Erniedrigung des larasympathikustonus bzw. einer Sympathikustonuserhöhung sein (3, 4).

Bemerkenswert ist auch die, in den Wirkstoffnächten im Vergleich zu den Placebonächten, größere Differenz zwischen HF zu Versuchsbeginn und der niedrigsten HF der jeweiligen Nacht.

Diese HF-Differenz ist bei den VP nach Einnahme von 10 mg Mepiprazol stärker ausgeprägt als bei den VP, die vor Versuchsbeginn 5 mg Mepiprazol erhielten. Dieser Befund könnte als eine Dosis-Wirkungs-Beziehung im Sinne einer Parasympathikustonuserhöhung durch Mepiprazol interpretiert werden.

Ein paralleler Verlauf von HF und RT im Nachtschlaf (11) war nicht nachweisbar.

Kurzfristige Maximalwerte der HF traten in REM- oder LAB-Phasen auf. Höchstwerte darüberhinaus wurden erreicht bei Überlagerung einer REM-Phase mit einer LAB-Phase.

Diesem Synergismus von LAB- und REM-Phasen bezüglich der HF steht der Antagonismus von LAB- und REM-Phasen bei der AF gegenüber. Hier werden bei Überlagerung einer REM-Phase mit einer LAB-Phase Tiefstwerte der AF beobachtet.

Bei der Ermittlung des absoluten AF-Minimums fiel der extrem niedrige Wert von drei Atemzügen pro Min. auf, der von VP 6 in der I. und III. Nacht im Stadium C erreicht wurde. Diese Befunde decken sich mit den Beobachtungen von Broadbent (1877) und Mosso (1878) (19) sowie den Berichten von Jung (8). Ein Cheyne-Stokes-ähnlicher Atemrhythmus und apnoische Pausen sind auf eine im Schlaf reduzierte CO_2 -Empfindlichkeit des Atemzentrums zurückzuführen (8, 17, 22, 25).

Nicht bestätigt werden konnte nach unseren Erfahrungen, daß die Atmung "mit zunehmendem Tiefschlafstadium B-E flacher und langsamer" wird (8).

Dagegen bestätigten sich in unseren Untersuchungen, insbesondere in den, alle fünf Nächte umfassenden Darstellungen (Abb. 11 und 12), die Ergebnisse von Snyder (24), der im EEG-Stadium C die niedrigste AF beobachtete.

Interessant ist eine gewisse Proportionalität zwischen AF-Abfall pro Zeiteinheit und RT-Abfall pro Zeiteinheit, die auf eine besondere Stellung der Evaporation bei der Körpertemperaturregelung im Nachtschlaf hindeutet (19).

Um exaktere Angaben über die Temperaturregelung im Nachtschlaf zu erhalten, wäre ein genaueres Meßgerät als das verwendete erforderlich (12).

Außerdem müßte an mehreren Körperstellen gemessen werden (z.B. Mund, Hautoberfläche, Rektum, Temperatur der Ausatemluft), da, wie Rüdiger (21) hinweist, die Rektaltemperatur keineswegs identisch und auch nicht unbedingt proportional der Kerntemperatur ist.

Aschoff (1) dagegen macht zwischen Kerntemperatur und Rektaltemperatur keinen Unterschied.

Trotz dieser Einschränkungen konnten bestimmte Beziehungen zwischen RT und AF sowie zu den EEG-Stadien aufgezeigt werden.

Mepiprazol scheint die Temperaturregelung im Schlaf zu beeinflussen. In den Wirkstoffnächten war die Zeitspanne vom Registrierbeginn bis zum erstmaligen Erreichen der tiefsten Rektaltemperatur gegenüber den Placebonächten in der IV. Nacht um mehr als 10 %, in der V. Nacht sogar um 35 % verlängert.

Dieser Befund könnte ebenso wie bei der AF auf einen Kumulationseffekt von Mepiprazol hinweisen (20).

Bemerkenswert ist auch die wesentliche Verringerung der Differenz zwischen maximalen und minimalen RT-Mittelwerten nach Einnahme von 5 mg Mepiprazol in der ersten Wirkstoffnacht.

Die Ursachen des nächtlichen Temperaturabfalles sind bis heute nicht exakt erklärbar. Es scheinen jedoch mehrere Faktoren dabei zusammenzuwirken.

So führten Benedict und Snell (5) wie Johannson (7) die Temperaturerniedrigung in der Nacht auf das Ruhen der Muskeltätigkeit zurück, während Aschoff (2) sowie Kleitman und Jackson (13) und auch Murray (16) nachweisen konnten, daß die täglichen Temperaturschwankungen auch bei Umkehrung des Tagesrhythmus (Nachtschicht) bzw. bei Schlafentzug fortbestehen. In früheren Untersuchungen fanden Kleitman und Doktorsky (10), daß bereits allein die Einnahme einer Horizontallage beim Menschen zu einer Temperatursenkung führt (durch die muskulare Entspannung), die nach dem Einschlafen noch verstärkt wird.

Zwischen der Anzahl von Körperbewegungen während des Schlafes und der Körpertemperatur konnte Kleitman (10) keinen eindeutigen Zusammenhang feststellen.

Day (6) stellte bei Versuchen mit Kindern am frühen Nachmittag fest, daß innerhalb von 80 Min. die RT um $0,55^{\circ}\text{C}$ absank. Er zieht jedoch die Möglichkeit in Betracht, daß der Temperaturabfall nicht allein auf passiver Relaxation beruht, sondern daß der physiologische Thermostat während des Schlafes auf einen niedrigeren Sollwert eingestellt wird.

Letztere Ansicht vertritt auch Aschoff (1), räumt später jedoch ein, daß die Unabhängigkeit des Temperaturganges vom Schlaf- oder Wachzustand nicht nachweisbar ist.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Von acht männlichen, freiwilligen und gesunden Versuchspersonen wurde an fünf aufeinanderfolgenden Nächten der Nachtschlaf polygraphisch untersucht.
2. In der Anordnung eines doppelten Blindversuches erhielten die acht Versuchspersonen in den ersten drei Nächten Placebos, in der IV. und V. Nacht erhielten vier VP je 5 mg und die anderen vier VP je 10 mg Mepiprazol
3. Die niedrigste Herzschlagfrequenz und die niedrigste Atemfrequenz trat unabhängig vom Wirkstoff bevorzugt im EEG-Stadium C (Stadium 2) auf.
4. Herzschlagfrequenz-Höchstwerte bzw. Atemfrequenz-Tiefstwerte traten bei Überlagerung von LAB- mit REM-Phasen auf.
5. Atemfrequenz-Abfall pro Zeiteinheit und Rektaltemperatur-Abfall pro Zeiteinheit verlaufen bei sieben von acht Versuchspersonen annähernd parallel, was auf eine Sonderstellung der Evaporation bei der Temperaturregelung im Nachtschlaf hindeutet.
6. Die niedrigste Rektaltemperatur tritt bevorzugt in Stadium B bzw. REM auf, die höchsten Durchschnittstemperaturen wurden im Stadium A₀ und D+E registriert.
7. Mepiprazol scheint geringere Unterschiede zwischen minimaler und maximaler Atemfrequenz als Placebo zu bewirken.
8. Mepiprazol scheint eine geringfügig niedrigere Herzschlagfrequenz als Placebo zu bewirken.

9. Mepiprazol scheint geringere Unterschiede zwischen minimaler und maximaler Rektaltemperatur im Verlaufe einer Nacht zu bewirken als Placebo.

VII. LITERATUR

1. Aschoff, J.: Der Tagesgang der Körpertemperatur beim Menschen. *Klin. Wschr.* 33, 545 (1955).
2. Aschoff, J.: Circadiane Periodik als Grundlage des Schlaf-Wach-Rhythmus. In: *Ermüdung, Schlaf, Traum*. Ed. W. Baust, S. 59 - 98, Wissensch. Verlagsgesellschaft Stuttgart (1970).
3. Baust, W.: Vegetative Innervation, Hirndurchblutung und Blutdruck im Schlaf. *Verh. d. Dtsch. Gesellsch. f. Inn. Med.* 71, 798 (1965).
4. Baust, W.: Die Phänomenologie des Schlafes. In: *Ermüdung, Schlaf und Traum*. Ed. W. Baust, S. 99 - 144, Wissensch. Verlagsgesellsch. Stuttgart, (1970).
5. Benedict, F.
G., J.F. Snell: Körpertemperaturschwankungen mit besonderer Rücksicht auf den Einfluß welchen die Umkehrung der täglichen Lebensgewohnheiten beim Menschen ausübt. *Pflügers Archiv* 90, 33 (1902).
6. Day, R.: Regulation of body temperature during sleep. *Amer. J. Dis. Childr.* 61, 734 (1941).
7. Johansson,
J. E.: Über die Tagesschwankungen des Stoffwechsels und der Körpertemperatur im nüchternen Zustande und völliger Muskelruhe. *Skand. Arch. Physiol.* 8, 85 (1898).

8. Jung, R.: Physiologie und Pathophysiologie des Schlafes, Verh. Deutsche Ges. Inn. Med. 71, 788 (1965).
9. Kaumeyer, S.,
P. Lücker: Klinisch- pharmakologische Untersuchungen mit der Substanz EMD 16-923. Humanpharmakologisches Zentrum 7/71, Darmstadt, Mai 1971.
10. Kleitman, N.,
A. Doktorsky: The effect of the position of the body and of sleep on rectal temperature in man. Am. J. Physiol. 104, 340 (1933).
11. Kleitman, N., Motility and body temperature during sleep. R. Cooperman, Am. J. Physiol. 105, 574 (1933).
F. J. Mullin:
12. Kleitman, N.,
A. Ramsaroop: Periodicity in body temperature and heart rate. Endocrinology 43, 1 (1948).
13. Kleitman, N.,
D. P. Jackson: Body temperature and performance under different routines. J. appl. Physiol. 3, 309 - 328 (1950).
14. Kugler, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis. 2.Aufl., Thieme-verlag Stuttgart (1966).
15. Lücker, P.: Zur Pharmakokinetik des H 4007 (EMD 16-923). Klinische Untersuchungen. Laboratorium für Human-Pharmakokinetik 2/70, Darmstadt, Sept. 1970.

16. Murray, E. J., Body temperature and psychological
H. C. Williams ratings during sleep deprivation.
A. Lubin: J. exp. Psychol. 56, 271 (1958).
17. Østergaard, P.: The excitability of the respiratory
centre during sleep and during Evipan
anaesthesia, Acta Physiol. Scand.
8, 1 (1944).
18. Oswald, I., Report for Merck on Sleep Study of
S. A. Lewis: EMD 16-923. Dept. of Psychiat., Univ.
of Edinburgh, July 1972.
19. Reed, C. I., The effect of sleep on respiration.
N. Kleitman: Am. J. Physiol. 75, 600 (1926).
20. Rennekamp, H., Zur Pharmakokinetik der Substanz
P. Lückert: EMD 16-923. Klinisch- pharmakologische
Untersuchung zur Bioavailability einer
Dragee-Zubereitung. Humanpharmakolog.
Zentrum, 12/71, Darmstadt, Juni 1971.
21. Rüdiger, W.; Energiewechsel und Thermoregulation. In:
Lehrbuch der Physiologie. Ed. Rüdiger W.
S. 149 - 202, VEB Verlag Volk und Gesund-
heit, Berlin (1969).
22. Schubert, E.: Das System Atmung-Herz-Kreislauf. In:
Lehrbuch der Physiologie. Ed. W. Rüdiger
S. 207 - 319, VEB Verlag Volk und Gesund-
heit, Berlin (1969).

23. Snyder, F., Changes in respiration, heart rate,
 J. A. Hobson, and systolic blood pressure in human
 D. R. Morrison, sleep. J. Appl. Physiol. 19, 417 (1964).
 F. Goldfrank:
24. Straub, H.: Alveolargasanalyse. I: Über Schwankungen
 in der Tätigkeit des Atemzentrums spezi-
 ell im Schlaf. Dtsch. Arch. klin. Med.
 117, 397 (1915).
25. Sutherland, The pulse rate and range in health
 G. A.: and disease during childhood. Q. J.
 Med. 22, 519 (1929).

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des Themas, die Auswertung der EEG-Befunde sowie für die vielfältigen kritischen und anregenden Ratschläge.

Frau Mechtild Laub bin ich zu Dank verpflichtet für die Mithilfe bei der Auswertung der polygraphischen Aufzeichnungen und auch für manche andere organisatorische Hilfe.

Lebenslauf

Am 14.5. 1943 wurde ich als Sohn des Schreinermeisters Alois Zwickl und seiner Ehefrau Barbara, geborene Lehner, in Rosenheim geboren.

Bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Rosenheim. 1960 erhielt ich nach dem Besuch von Oberrealschule und Realschule das Zeugnis der Mittleren Reife.

Von 1960 bis 1962 arbeitete ich dann bei der Fa. Siemens & Halske in München als Praktikant. Anschließend studierte ich am Oskar von Miller-Polytechnikum in München Elektrotechnik. Im Juni 1965 legte ich dort mit Erfolg die Ingenieurprüfung ab.

Bis zu meinem Eintritt in das München-Kolleg arbeitete ich vorübergehend bei der Fa. Kathrein in Rosenheim.

1968 erhielt ich am München-Kolleg das Reifezeugnis.

Ab dem Wintersemester 1968/69 studierte ich an der Universität München Humanmedizin und bestand dort am 17.12.74 die ärztliche Prüfung.

Seit 1.4.75 bin ich als Medizinalassistent im Städtischen Krankenhaus in Rosenheim beschäftigt.

